



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년04월05일

(11) 등록번호 10-2382188

(24) 등록일자 2022년03월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) A23L 33/10 (2022.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61K 8/49 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2013.01)
A23L 33/10 (2022.01)

(21) 출원번호 10-2017-0033882

(22) 출원일자 2017년03월17일

심사청구일자 2020년03월09일

(65) 공개번호 10-2017-0108887

(43) 공개일자 2017년09월27일

(30) 우선권주장
62/309,557 2016년03월17일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌
W02009019504 A1*
Bioorg. Med. Chem. Lett. Vol.25, NO.19,
pp.4260-4264(2015.08.06.) 1부.*
KR1020130114119 A
JP2014024761 A
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
주식회사 체크메이트테라퓨틱스

서울특별시 종로구 새문안로 82, 19층(신문로1가,에스타워)

(72) 발명자
김현석
경기도 고양시 일산서구 강선로 116, 209동 104호
(주엽동, 강선마을2단지아파트)

한균희
경기도 화성시 영통로27번길 53, 209동 1702호(반월동)

(74) 대리인
파도특허법인유한회사, 이재영

전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 강신건

(54) 발명의 명칭 NamPT 억제용 신규 화합물 및 이를 포함하는 조성물

(57) 요약

본 발명은 니코틴아미드 포스포리보실트랜스퍼라제(Nicotinamide phosphoribosyltransferase, NamPT) 억제용 신규 화합물과 이를 포함하는 조성물 및 이의 다양한 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/437 (2013.01)

A61K 8/4926 (2013.01)

A61Q 19/00 (2013.01)

C07D 413/12 (2013.01)

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2200/30 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 HI14C1324

부처명 보건복지부

과제관리(전문)기관명 한국보건산업진흥원

연구사업명 연구중심병원 R&D

연구과제명 글로벌 의료수요 해결을 위한 전략적 기술통합의 개방형 연구 비즈니스 플랫폼 구축

기 여 율 1/1

과제수행기관명 연세대학교 산학협력단

연구기간 2014.10.01 ~ 2023.03.31

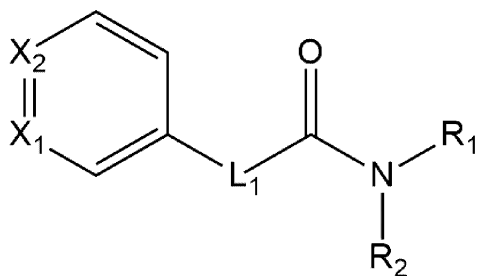
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

X_1 및 X_2 는 각각 독립적으로 N 또는 $C(R_3)$ 이고;

L_1 은 직접결합이거나 $C_2 \sim C_4$ 의 알케닐렌기이며;

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소 또는 $-(CH_2)_m-R_4$ 이고;

m 은 2이며;

R_3 는 수소 또는 $C_1 \sim C_6$ 의 알킬기이며;

R_4 는 $-L_2-R_5$ 이고;

L_2 는 직접결합이며;

R_5 는 $-NH-C(=O)-R_6$ 이고;

R_6 은 $-(L_3)-(R_7)$ 이며;

L_3 는 직접결합이고;

R_7 은 옥사디아졸, 퀴놀린 및 벤조티아졸로 구성된 군으로부터 선택되는 헤테로아릴기이며;

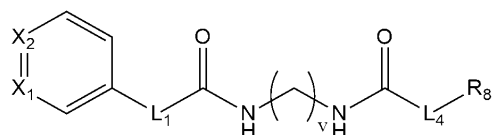
상기 R_7 의 헤테로아릴기는 비치환되거나 할로젠, $C_1 \sim C_6$ 의 알킬기 및 $C_1 \sim C_6$ 의 알콕시기로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환된 페닐 또는 핵원자수 5개의 헤테로아릴로 치환되거나 비치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화학식 2로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물:

[화학식 2]



상기 화학식 2에서,

v는 2이고;

L₄는 직접결합이며;

R₈은 옥사디아졸, 퀴놀린 및 벤조티아졸로 구성된 군으로부터 선택되는 헤테로아릴기이고;

상기 R₈의 헤테로아릴기는 할로젠, C₁~C₆의 알킬기 및 C₁~C₆의 알콕시기로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 페닐 또는 핵원자수 5개의 헤테로아릴로 치환되거나 비치환되며;

X₁, X₂ 및 L₁ 각각은 제1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 3

제2항에 있어서,

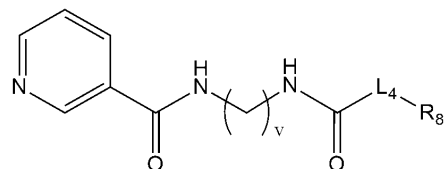
상기 X₁ 및 X₂ 중 어느 하나는 N이고, 나머지 하나는 C(R₃)이며, 상기 L₁은 직접결합인, 화합물.

청구항 4

제2항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물:

[화학식 3]



상기 화학식 3에서,

v, L₄ 및 R₈ 각각은 제2항에서 정의된 바와 같다.

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

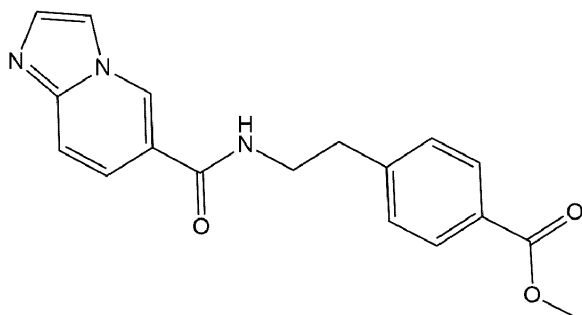
아래의 화합물로 이루어진 군에서 선택되는 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 광학이성질체, 수화물 또는 용매화물:

- 1) N-(2-(니코틴아미도)에틸)-3-(p-톨릴)-1,2,4-옥사디아졸-5-카복사마이드(N-(2-(nicotinamido)ethyl)-3-(p-tolyl)-1,2,4-oxadiazole-5-carboxamide);
- 2) 3-(4-클로로페닐)-N-(2-(니코틴아미도)에틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-카복사마이드(3-(4-chlorophenyl)-N-(2-(nicotinamido)ethyl)-1,2,4-oxadiazole-5-carboxamide);
- 3) N-(2-(니코틴아미도)에틸)-3-(티오펜-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-카복사마이드(N-(2-(nicotinamido)ethyl)-3-(thiophen-2-yl)-1,2,4-oxadiazole-5-carboxamide);
- 4) 3-(4-메톡시페닐)-N-(2-(니코틴아미도)에틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-카복사마이드(3-(4-methoxyphenyl)-N-(2-(nicotinamido)ethyl)-1,2,4-oxadiazole-5-carboxamide);
- 5) N-(2-(니코틴아미도)에틸)퀴놀린-7-카복사마이드(N-(2-(nicotinamido)ethyl)quinoline-7-carboxamide);
- 6) N-(2-(니코틴아미도)에틸)이소퀴놀린-3-카복사마이드(N-(2-(nicotinamido)ethyl)isoquinoline-3-carboxamide);
- 7) N-(2-(니코틴아미도)에틸)퀴놀린-3-카복사마이드(N-(2-(nicotinamido)ethyl)quinoline-3-carboxamide);
- 8) N-(2-(니코틴아미도)에틸)퀴놀린-2-카복사마이드(N-(2-(nicotinamido)ethyl)quinoline-2-carboxamide); 및
- 9) N-(2-(니코틴아미도)에틸)벤조[d]티아졸-2-카복사마이드(N-(2-(nicotinamido)ethyl)benzo[d]thiazole-2-carboxamide).

청구항 13

하기 화학식 9로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물:

[화학식 9]

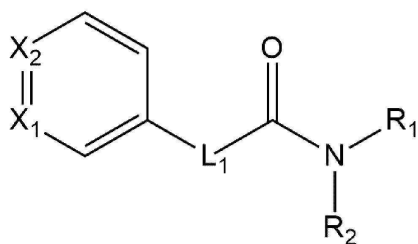


청구항 14

하기 화학식 10으로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물을 유효 성분으로 포함하는, NamPT 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로서, 상기 NamPT 관련 질환은 암, 인간 면역결핍 바이러스, 간염 바이러스, 헤르페스바이러스, 단순 헤르페스, 염증성 장애, 과민성 장증후군, 염증성 장질환, 류마티스 관절염, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 골관절염, 골

다공증, 피부염, 아토피성 피부염, 건선, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 이식편-대-숙주 질환, 알츠하이머병, 뇌혈관 사고, 아테롬성동맥경화증, 당뇨병 및 사구체신염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는 조성물:

[화학식 10]



상기 화학식 1에서,

X_1 및 X_2 는 각각 독립적으로 N 또는 $C(R_3)$ 이고;

L_1 은 직접결합이거나 $C_2 \sim C_4$ 의 알케닐렌기이며;

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소 또는 $-(CH_2)_m-R_4$ 이고;

m 은 2이며;

R_3 는 수소 또는 $C_1 \sim C_6$ 의 알킬기이며;

R_4 는 $-L_2-R_5$ 이고;

L_2 는 직접결합이며;

R_5 는 페닐기로 치환된 벤즈옥사졸 또는 $-NH-C(=O)-R_6$ 이고;

R_6 은 $-(L_3)-(R_7)$ 이며;

L_3 는 직접결합이고;

R_7 은 옥사디아졸, 퀴놀린 및 벤조티아졸로 구성된 군으로부터 선택되는 헤테로아릴기이며;

상기 R_7 의 헤테로아릴기는 비치환되거나 할로젠, $C_1 \sim C_6$ 의 알킬기 및 $C_1 \sim C_6$ 의 알콕시기로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환된 페닐 또는 핵원자수 5개의 헤테로아릴로 치환되거나 비치환된다.

청구항 15

제13항의 화합물을 유효 성분으로 포함하는, NamPT 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로서, 상기 NamPT 관련 질환은 암, 인간 면역결핍 바이러스, 간염 바이러스, 헤르페스바이러스, 단순 헤르페스, 염증성 장에, 과민성 장증후군, 염증성 장질환, 류마티스 관절염, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 골관절염, 골다공증, 피부염, 아토피성 피부염, 건선, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 이식편-대-숙주 질환, 알츠하이머병, 뇌혈관 사고, 아테롬성동맥경화증, 당뇨병 및 사구체신염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는 조성물..

청구항 16

삭제

청구항 17

제14항 또는 제15항에 있어서,

상기 NamPT 관련 질환은 암인, 약학적 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서,

상기 암은 간암, 담도암, 담낭암, 식도암, 위암, 난소암, 유방암, 자궁암, 결장암, 직장암, 자궁경부암, 전립선암, 피부암, 췌장암, 백혈병, 림프종, 호지킨병, 폐암, 기관지암, 다발성 골수종, 백혈병, 림프종, 편평세포암, 신장암, 요도암, 방광암, 두경부암, 뇌암 및 중추신경계 암으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인, 약학적 조성물.

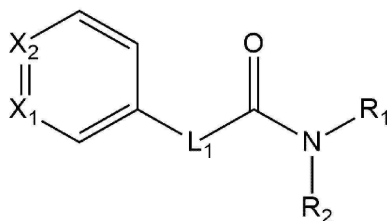
청구항 19

삭제

청구항 20

하기 화학식 10으로 표시되는 화합물, 이의 식품학적으로 허용가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물을 유효성분으로 포함하는, NamPT 관련 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물로서, 상기 NamPT 관련 질환은 암, 인간 면역결핍 바이러스, 간염 바이러스, 헤르페스바이러스, 단순 헤르페스, 염증성 장애, 과민성 장증후군, 염증성 장질환, 류마티스 관절염, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 골관절염, 골다공증, 피부염, 아토피성 피부염, 건선, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 이식편-대-숙주 질환, 알츠하이머병, 뇌혈관 사고, 아테롬성동맥경화증, 당뇨병 및 사구체신염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는 조성물:

[화학식 10]



상기 화학식 1에서,

X_1 및 X_2 는 각각 독립적으로 N 또는 $C(R_3)$ 이고;

L_1 은 직접결합이거나 C_2 ~ C_4 의 알케닐렌기이며;

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소 또는 $-(CH_2)_m-R_4$ 이고;

m 은 2이며;

R_3 는 수소 또는 C_1 ~ C_6 의 알킬기이며;

R_4 는 $-L_2-R_5$ 이고;

L_2 는 직접결합이며;

R_5 는 페닐기로 치환된 벤즈옥사졸 또는 $-NH-C(=O)-R_6$ 이고;

R_6 은 $-(L_3)-(R_7)$ 이며;

L_3 는 직접결합이고;

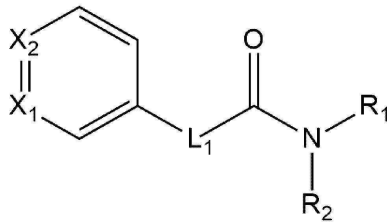
R_7 은 옥사디아졸, 퀴놀린 및 벤조티아졸로 구성된 군으로부터 선택되는 헤테로아릴기이며;

상기 R_7 의 헤테로아릴기는 비치환되거나 할로젠, C_1 ~ C_6 의 알킬기 및 C_1 ~ C_6 의 알콕시기로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환된 페닐 또는 핵원자수 5개의 헤테로아릴로 치환되거나 비치환된다.

청구항 21

하기 화학식 10으로 표시되는 화합물, 이의 화장품학적으로 허용가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물을 유효 성분으로 포함하는, NamPT 관련 질환의 예방 또는 개선용 화장료 조성물로서, 상기 NamPT 관련 질환은 암, 인간 면역결핍 바이러스, 간염 바이러스, 헤르페스바이러스, 단순 헤르페스, 염증성 장애, 과민성 장증후군, 염증성 장질환, 류마티스 관절염, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 골관절염, 골다공증, 피부염, 아토피성 피부염, 건선, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 이식편-대-숙주 질환, 알츠하이머병, 뇌혈관 사고, 아테롬성동맥경화증, 당뇨병 및 사구체신염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는 조성물:

[화학식 10]



상기 화학식 1에서,

X_1 및 X_2 는 각각 독립적으로 N 또는 $C(R_3)$ 이고;

L_1 은 직접결합이거나 $C_2 \sim C_4$ 의 알케닐렌기이며;

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소 또는 $-(CH_2)_m-R_4$ 이고;

m 은 2이며;

R_3 는 수소 또는 $C_1 \sim C_6$ 의 알킬기이며;

R_4 는 $-L_2-R_5$ 이고;

L_2 는 직접결합이며;

R_5 는 페닐기로 치환된 벤즈옥사졸 또는 $-NH-C(=O)-R_6$ 이고;

R_6 은 $-(L_3)-(R_7)$ 이며;

L_3 는 직접결합이고;

R_7 은 옥사디아졸, 퀴놀린 및 벤조티아졸로 구성된 군으로부터 선택되는 헤테로아릴기이며;

상기 R_7 의 헤테로아릴기는 비치환되거나 할로젠, $C_1 \sim C_6$ 의 알킬기 및 $C_1 \sim C_6$ 의 알콕시기로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환된 페닐 또는 핵원자수 5개의 헤테로아릴로 치환되거나 비치환된다.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 니코틴아미드 포스포리보실트랜스퍼라제(Nicotinamide phosphoribosyltransferase, NamPT) 억제용 신규 화합물과 이를 포함하는 조성물 및 이의 다양한 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] NAD+(니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드)는 다수의 생리학적으로 필수적인 프로세스에서 중요한 역할을 하는 조효소이다[참조: Ziegkel, M. Eur. J. Biochem. 267,1550-1564, 2000]. NAD는 DNA 복구에서의 기타 폴리 ADP-리보실화 중에서 면역계 및 G-단백질-커플링된 수용체 시그널링 둘 다에서의 모노-ADP-리보실화를 포함하는 수

개의 시그널링 경로에 필수적이고, NAD는 또한 시르투인 (Sirtuin)의 디아세틸라제 활성화에 필수적이다[참조: Garten, A. et al Trends in Endocrinology and Metabolism, 20, 130-138, 2008].

[0003] 니코틴아미드 포스포리보실트랜스퍼라제(Nicotinamide phosphoribosyltransferase, NamPT)는 니코틴아미드의 포스포리보실화를 촉매하는 효소이고, NAD를 회복시키는 2개의 경로 중 하나에서 속도-제한 효소이다.

[0004] NamPT 억제제가 항암제로서 효능을 갖는다는 증거가 증가하고 있다. 암 세포는 NAD의 보다 높은 기저 전환(basal turnover)을 갖고, 또한 정상 세포와 비교하여 보다 높은 에너지를 요구한다. 추가로, 증가된 NamPT 발현은 결장직장 암[참조: Van Beijnum, J.R. et al Int. J. Cancer 101, 118-127, 2002]에서 보고되었고, NamPT는 혈관 형성에 관련된다는 보고도 있다[참조: Kim, S.R. et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 357, 150-156, 2007]. NamPT의 소분자 억제제는 세포 내 NAD⁺ 수준의 고갈을 야기하고 궁극적으로 종양 세포사를 유도하며[참조: Hansen, CM et al. Anticancer Res. 20, 4211-4220, 2000], 뿐만 아니라 이중익식 모델에서 종양 성장을 억제하는 것으로 나타났다[참조: Olese, U.H. et al. Mol Cancer Ther. 9, 1609-1617, 2010].

[0005] NamPT 억제제는 또한 염증성 및 대사 장애에서 치료제로서 잠재력을 갖는다[참조: Galli, M. et al Cancer Res. 70, 8-11, 2010]. 예를 들면, NamPT는 T 및 B 림프구에서 우세한 효소이다. NamPT의 선택적 억제 시 림프구에서는 NAD⁺를 감소시켜 자가 면역 질환의 발생을 억제할 수 있으나, 다른 NAD⁺ 합성 경로를 가지는 세포 타입은 그렇지 않다. 소분자 NamPT 억제제(FK866)는 활성화된 T 세포의 증식을 억제하고 아포토시스를 유도하는 것으로 나타났고, 관절염 동물 모델(콜라겐-유도 관절염)에서 효과적이었다[참조: Busso, N. et al. Plos One 3, e2267, 2008]. NamPT 활성화는 사람 혈관 내피 세포에서 NF- λ B 전사 활성을 증가시키고, MMP-2 및 MMP-9 활성을 야기하며, 이는 비만 및 2형 당뇨병의 염증 매개된 합병증의 예방에서 NamPT 억제제의 역할을 제시한다[참조: Adya, R. et. Al. Diabetes Care, 31, 758-760, 2008].

[0006] 상기 NamPT 억제제 중 하나로, (E)-N-[4-(1-벤조일피페리딘-4-일)부틸]-3-(피리딘-3-일)-아크릴아미드 (또한 APO866, FK866, WK175 또는 WK22.175로서 공지되어 있으며, 하기에 'FK866' [국제적 비-상품명]으로서 지칭됨)는 특히 항암제로도 알려져 있다. FK866은 탈조절된 아포토시스와 연관된 질환, 예컨대 암의 치료에 사용될 수 있다. 선행 기술에서, FK866은 임의의 DNA 손상 효과 없이 니코틴아미드 아데닐 디뉴클레오티드 (또한 NAD로서 공지되고 하기에 지칭됨) 생합성을 방해하고, 아포토시스성 세포 사멸을 유도하는 것으로 입증되었다.

[0007] 추가로, FK866은 세포 에너지 대사에 대하여 주된 효과를 부여하지 않으면서 HepG2 세포에서 아포토시스를 유도한다 (Hasmann M, Schemainda I. FK866, a Highly Specific Noncompetitive Inhibitor of Nicotinamide Phosphoribosyltransferase, Represents a Novel Mechanism for Induction of Tumor Cell Apoptosis. Cancer Res 2003;63:7436-7442. [PubMed: 14612543]). 즉각적 세포 독성을 야기하는 것 대신에, NamPT를 억제하고 세포의 NAD를 고갈시키는 것은, FK866이 NAD를 합성하기 위해 니코틴아미드에 의존하는 암 세포에 대한 유효한 작용제일 수 있다는 것을 제안한다. NamPT-FK866 복합체의 결정 구조는 화합물이 NamPT의 니코틴아미드-결합 부위에 결합하여 그의 활성을 억제한다는 것을 나타낸다. FK866은 무린 신세포 암종 모델에서 시험되었으며, 항종양, 항전이 및 항혈관신생 활성을 나타내는 것으로 증명되었다 (Drevs J, et al. Antiangiogenic potency of FK866/K22.175, a new inhibitor of intracellular NAD biosynthesis, in murine renal cell carcinoma. Anticancer Res 2003;23:4853-4858. [PubMed:14981935]).

[0008] NamPT를 억제하는 약물은 상기와 같이 염증성 질환 또는 암 외에도 다수의 용도가 존재할 수 있다. NamPT 발현의 결핍은 T 및 B 림프구 둘 다의 발생에 강하게 영향을 미칠 수 있다. 또한, NamPT는 높은 글루코스 수준, 산화 스트레스 및 노화와 관련하여 내피 세포(Endothelial cells)에 영향을 미칠 수 있으며, 더 나아가서는, NamPT는 증식 과정에 있는 인간 내피 세포를 노화 및 높은 글루코스의 산화 스트레스로부터 견뎌낼 수 있게 하고, 복제 장수명(replicative longevity) 및 혈관 신생 활성이 가능하도록 과량의 글루코스를 생산적으로 사용할 수 있다고도 알려지고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명의 일 목적은 니코틴아미드 포스포리보실트랜스퍼라제(NamPT)를 억제할 수 있는 신규 화합물을 제공하고자 한다.

[0010] 본 발명의 다른 목적은 NamPT를 억제할 수 있는 신규 화합물을 포함하여 NamPT 관련 질환을 예방, 개선 또는 치료할 수 있는 조성물을 제공하고자 한다.

[0011] 본 발명의 또 다른 목적은 NamPT를 억제할 수 있는 신규 화합물을 사용하여 NamPT 관련 질환을 예방, 개선 또는 치료하는 방법을 제공하고자 한다.

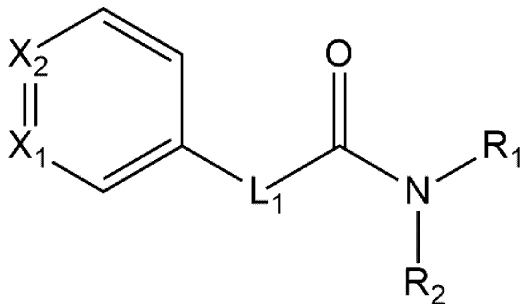
[0012] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0013] 본 발명의 발명자들은 니코틴아미드 포스포리보실트랜스퍼라제(Nicotinamide phosphoribosyltransferase, 이하, 'NamPT'라 한다.)의 활성을 억제할 수 있는 신규 화합물을 발견하여 본 발명에 이르게 되었다.

[0014] 본 발명의 일 구현 예에 따르면, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학이성 질체, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물을 제공한다:

[0015] [화학식 1]



[0016]

[0017] 상기 화학식 1에서,

[0018] X_1 및 X_2 는 각각 독립적으로 N 또는 $C(R_3)$ 이고;

[0019] L_1 은 직접결합이거나 $C_2 \sim C_4$ 의 알케닐렌기이며;

[0020] R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소 또는 $-(CH_2)_m-R_4$ 이고;

[0021] R_3 는 수소 또는 $C_1 \sim C_6$ 의 알킬기이며;

[0022] R_4 는 $-L_2-R_5$ 이고;

[0023] L_2 는 직접결합, $C_6 \sim C_{10}$ 의 아릴렌기 또는 핵원자수 5 내지 14개의 헤테로아릴렌기이며;

[0024] R_5 는 $C_1 \sim C_6$ 의 알킬기, $C_6 \sim C_{14}$ 의 아릴기, 핵원자수 5 내지 14개의 헤테로아릴기 또는 $-NH-C(=O)-R_6$ 이고;

[0025] R_6 는 $-(L_3)-(R_7)$ 이며;

[0026] L_3 는 직접결합이거나 핵원자수 5 내지 14개의 헤테로아릴렌기이고;

[0027] R_7 는 $C_6 \sim C_{14}$ 의 아릴기 또는 핵원자수 5 내지 14개의 헤테로아릴기이며;

[0028] 상기 R_7 의 아릴기 및 헤테로아릴기는 각각 독립적으로 할로젠, $C_1 \sim C_6$ 의 알킬기, $C_1 \sim C_6$ 의 알콕시기 및 $C_6 \sim C_{14}$ 의 아릴기로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고, 복수 개의 치환기로 치환되는 경우 이들은 서로 동일하거나 상이하다.

[0029] 본 발명의 다른 구현 예에 따라, 상기한 화합물을 치료적 유효량을 포함하는 약학적 조성물 및 약학적 제제를 제공한다.

[0030] 본 명세서에 사용되는 용어 '할로젠'은 다른 언급이 없으면, 플루오르, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.

[0031] 본 명세서에 사용되는 용어 ' $C_1 \sim C_6$ 의 알킬'은 다른 언급이 없으면, 탄소수 1 내지 6개의 직쇄형 또는 분지형의 탄화수소 잔기를 의미한다. 이의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸,

n-헥실 등을 들 수 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0032] 본 명세서에 사용되는 용어 ' $C_1 \sim C_6$ 의 알콕시'는 다른 언급이 없으면, 산소와 연결된 탄소수 1 내지 6개의 직쇄형 또는 분지형의 탄화수소 잔기를 의미한다. 이의 예로는 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 이소부톡시, n-부톡시, sec-부톡시, t-부톡시, 펜톡시 및 헥소시 등을 들 수 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0033] 본 명세서에서 사용되는 용어 ' $C_6 \sim C_{14}$ 의 아릴'은 다른 언급이 없으면, 융합 또는 비-융합된 하나 이상의 방향족 고리를 갖는, 탄소수 6 내지 14개의 모노- 또는 폴리-시클릭 카르보시클릭 고리 시스템을 지칭하고, 아릴의 예로는 페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인데닐 및 안드라세닐 등을 들 수 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0034] 본 명세서에 사용되는 용어 '핵원자수 5 내지 14개의 헤테로아릴'은 다른 언급이 없으면 O, N 및 S 중에서 선택된 1개 이상, 예를 들어 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 14원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 이상의 방향족 그룹을 의미한다. 모노사이클릭 헤테로아릴의 예로는 티아졸릴, 옥사졸릴, 티오펜릴, 피라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 벤조[d]옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사졸로피리디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 벤조[d]티아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 퀴놀리닐, 나프토옥사졸릴 및 이와 유사한 그룹을 들 수 있으나 이들로 제한되는 것은 아니다. 바이사이클릭 헤테로아릴의 예로는 인돌일, 벤조티오펜릴, 벤조피라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈티아디아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퓨리닐, 퓨로피리디닐 및 이와 유사한 그룹을 들 수 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0035] 본 명세서에서 용어 ' $C_2 \sim C_4$ 의 알케닐렌기'는 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 탄화수소 사슬로부터 유도되는 2개의 잔기이고, 상기 알케닐렌기는 예를 들면, 탄소수 2개 내지 4개의 알킬렌기일 수 있다. 상기 알킬렌기는 하나 이상의 중합성 관능기 또는 다른 치환기로 치환되어 있을 수 있으며, 상기 탄화수소 사슬은 사슬 내에 질소(N) 또는 산소(O)와 같은 헤테로 원자를 포함할 수 있다. 이의 예로는, 에틸레닐, 프로필레닐 및 부틸레닐 등을 들 수 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니다.

발명의 효과

[0036] 본 발명에서 제공하는 화학식 1로 표시되는 화합물은 니코틴아미드 포스포리보실트랜스퍼라제(Nicotinamide phosphoribosyltransferase, NamPT) 억제 효과가 뛰어나, 상기 NamPT와 관련된 다양한 질환을 예방, 개선 또는 치료할 수 있고, 더 나아가서는 상기 질환 중에서도 특히 암의 예방, 개선 또는 치료제로서 유용하게 사용될 수 있다.

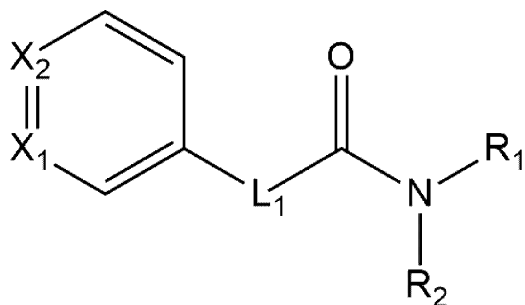
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0038] 본 발명은 니코틴아미드 포스포리보실트랜스퍼라제(Nicotinamide phosphoribosyltransferase)(이하, 'NamPT'라 한다.)에 대하여 특이적 억제 활성을 갖는 신규한 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물과, 이들을 포함하여 NamPT 관련 다양한 질환을 예방 또는 치료하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0039] 구체적으로 본 발명의 일 구현 예에 따르면, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물을 제공한다:

[0040] [화학식 1]



[0041]

[0042] 상기 화학식 1에서,

[0043] X_1 및 X_2 는 각각 독립적으로 N 또는 $C(R_3)$ 이고;

[0044] L_1 은 직접결합이거나 $C_2 \sim C_4$ 의 알케닐렌기이며;

[0045] R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소 또는 $-(CH_2)_m-R_4$ 이고;

[0046] R_3 는 수소 또는 $C_1 \sim C_6$ 의 알킬기이며;

[0047] R_4 는 $-L_2-R_5$ 이고;

[0048] L_2 는 직접결합, $C_6 \sim C_{10}$ 의 아릴렌기 또는 핵원자수 5 내지 14개의 헤테로아릴렌기이며;

[0049] R_5 는 $C_6 \sim C_{14}$ 의 아릴기, 핵원자수 5 내지 14개의 헤테로아릴기, 또는 $-NH-C(=O)-R_6$ 이고;

[0050] R_6 은 $-(L_3)-(R_7)$ 이며;

[0051] L_3 는 직접결합이거나 핵원자수 5 내지 14개의 헤테로아릴렌기이고;

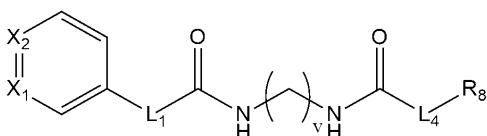
[0052] R_7 은 $C_6 \sim C_{14}$ 의 아릴기 또는 핵원자수 5 내지 14개의 헤테로아릴기이며;

[0053] 상기 R_7 의 아릴기 및 헤테로아릴기는 각각 독립적으로 할로젠, $C_1 \sim C_6$ 의 알킬기, $C_1 \sim C_6$ 의 알콕시기 및 $C_6 \sim C_{14}$ 의 아릴기로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고, 복수 개의 치환기로 치환되는 경우 이들은 서로 동일하거나 상이하다.

[0054] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 상기 화학식 1에서 L_1 은 직접결합일 수 있다.

[0055] 본 발명의 일 구현 예에 따르면, 상기 화합물은 하기 화학식 2로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물일 수 있다:

[0056] [화학식 2]



[0057]

[0058] 상기 화학식 2에서,

[0059] v 는 0 내지 4의 정수이고;

[0060] L_4 는 직접결합이거나 핵원자수 5 내지 14개의 헤테로아릴렌기이며;

[0061] R_8 은 $C_6 \sim C_{14}$ 의 아릴기 또는 핵원자수 5 내지 14개의 헤테로아릴기이고;

[0062] 상기 R_8 의 아릴기 및 헤테로아릴기는 각각 독립적으로 할로젠, $C_1 \sim C_6$ 의 알킬기 및 $C_1 \sim C_6$ 의 알콕시기로 이루어진

군에서 선택된 1종 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고, 복수 개의 치환기로 치환되는 경우 이들은 서로 동일하거나 상이하며;

[0063] X_1 , X_2 및 L_1 각각은 상기 화학식 1에서 정의된 바와 같다.

[0064] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 상기 화학식 2에서 상기 X_1 및 X_2 중 어느 하나는 N이고, 나머지 하나는 $C(R_3)$ 일 수 있으며, 보다 바람직하게는 상기 X_1 이 N이고, 상기 X_2 는 $C(R_3)$ 일 수 있다.

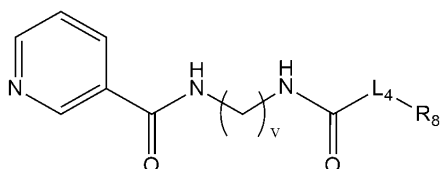
[0065] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 상기 화학식 2에서 상기 L₁은 직접결합될 수 있다.

[0066] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 상기 화학식 2에서 상기 v 는 0 내지 3의 정수이고, 보다 바람직하게는 1 또는 2의 정수일 수 있다.

[0067] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 상기 화학식 2에서 상기 L₄는 직접결합이거나, 퓨라닐, 이소자졸릴(isoxazolyl), 옥사졸릴 및 옥사디아졸릴로 이루어진 군에서 선택될 수 있고, 보다 바람직하게는 옥사디아졸릴일 수 있다.

[0068] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 상기 화합물은 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물일 수 있다:

[0069] [화학식 3]



[0070]

[0071] 상기 화학식 3에서,

[0072] v , L_4 및 R_8 각각은 상기 화학식 2에서 정의된 바와 같다.

[0073] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 상기 화학식 3에서 상기 v 는 0 내지 3의 정수이고, 보다 바람직하게는 1 또는 2의 정수일 수 있다.

[0074] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 상기 화학식 3에서 상기 L₄는 직접결합될 수 있다.

[0075] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 상기 화학식 3에서 상기 R₈은 페닐기, 피리디닐기, 피리미디닐기, 트리아지닐기, 나프탈레닐기, 피롤릴기, 퓨라닐기, 티오펜닐기, 퀴놀리닐기, 이소퀴놀리닐기, 시놀리닐기, 퀴나졸리닐기, 프탈라지닐기, 인데닐기, 벤조이미다졸릴기, 벤조옥사졸릴기, 벤조티아졸릴기, 인돌릴기, 벤조퓨라닐기 및 벤조티오펜닐기로 이루어진 군에서 선택될 수 있고,

[0076] 상기 R₈의 페닐기, 피리딘일기, 피리미딘일기, 트리아진일기, 나프탈렌일기, 피롤릴기, 퓨라닐기, 티오펜일기, 퀴놀리닐기, 이소퀴놀리닐기, 시놀리닐기, 퀴나졸리닐기, 프탈라지닐기, 인데닐기, 벤조이미다졸릴기, 벤조옥사졸릴기, 벤조티아졸릴기, 인돌릴기, 벤조퓨라닐기 및 벤조티오펜일은 각각 독립적으로 할로젠, C₁~C₆의 알킬기 및 C₁~C₆의 알콕시기로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고, 복수 개의 치환기로 치환되는 경우 이들은 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

[0077] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 상기 화합식 3에서 상기 L₄는 직접결합이고, 상기 R₈은 핵원자수 5 내지 14개의 헥테로아릴기이며, 상기 R₈의 아릴기 및 헥테로아릴기는 각각 독립적으로 할로젠, C₁~C₆의 알킬기 및 C₁~C₆의 알콕시기로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고, 복수 개의 치환기로 치환되는 경우 이들은 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

[0078] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 상기 화합식 3에서 상기 L_4 는 직접결합이고, 상기 R_8 은 나프탈레닐기, 퀴놀리닐기, 이소퀴놀리닐기, 시놀리닐기, 퀴나졸리닐기, 프탈라지닐기, 인테닐기, 벤조이미다졸릴기, 벤조옥사졸릴기, 벤조티아졸릴기, 인돌릴기, 벤조퓨라닐기 및 벤조티오펜닐기로 이루어진 군에서 선택될 수 있으며, 상

기 R_8 의 나프탈레닐기, 퀴놀리닐기, 이소퀴놀리닐기, 시놀리닐기, 퀴나졸리닐기, 프탈라지닐기, 인테닐기, 벤조이미다졸릴기, 벤조옥사졸릴기, 벤조티아졸릴기, 인돌릴기, 벤조퓨라닐기 및 벤조티오펜닐기는 각각 독립적으로 할로젠, $C_1\sim C_6$ 의 알킬기 및 $C_1\sim C_6$ 의 알콕시기로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고, 복수 개의 치환기로 치환되는 경우 이들은 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

[0079] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 상기 화학식 3에서 상기 L_4 는 직접결합이고, 상기 R_8 은 퀴놀리닐기, 이소퀴놀리닐기, 시놀리닐기, 퀴나졸리닐기, 프탈라지닐기, 벤조이미다졸릴기, 벤조옥사졸릴기 및 벤조티아졸릴기로 이루어진 군에서 선택될 수 있으며, 상기 R_8 의 퀴놀리닐기, 이소퀴놀리닐기, 시놀리닐기, 퀴나졸리닐기, 프탈라지닐기, 벤조이미다졸릴기, 벤조옥사졸릴기 및 벤조티아졸릴기는 각각 독립적으로 할로젠, $C_1\sim C_6$ 의 알킬기 및 $C_1\sim C_6$ 의 알콕시기로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고, 복수 개의 치환기로 치환되는 경우 이들은 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

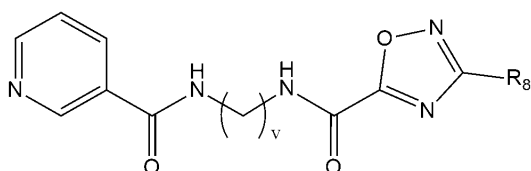
[0080] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 상기 화학식 3에서 상기 L_4 는 핵원자수 5 내지 14개의 헤테로아릴렌기이고, 상기 R_8 은 $C_6\sim C_{14}$ 의 아릴기 또는 핵원자수 5 내지 14개의 헤테로아릴기이며, 상기 R_8 의 아릴기 및 헤테로아릴기는 각각 독립적으로 할로젠, $C_1\sim C_6$ 의 알킬기 및 $C_1\sim C_6$ 의 알콕시기로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고, 복수 개의 치환기로 치환되는 경우 이들은 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

[0081] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 상기 화학식 3에서 상기 L_4 는 퓨라닐기, 이소자졸릴(isoxazolyl)기, 옥사졸릴기 및 옥사디아졸릴기로 이루어진 군에서 선택되고, 상기 R_8 은 $C_6\sim C_{14}$ 의 아릴기 또는 핵원자수 5 내지 14개의 헤테로아릴기이며, 상기 R_8 의 아릴기 및 헤테로아릴기는 각각 독립적으로 할로젠, $C_1\sim C_6$ 의 알킬기 및 $C_1\sim C_6$ 의 알콕시기로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고, 복수 개의 치환기로 치환되는 경우 이들은 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

[0082] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 상기 화학식 3에서 상기 L_4 는 퓨라닐기, 이소자졸릴(isoxazolyl)기, 옥사졸릴기 및 옥사디아졸릴기로 이루어진 군에서 선택되고, 상기 R_8 은 페닐기, 나프탈레닐기, 피롤릴기, 퓨라닐기, 티오펜닐기, 퀴놀리닐기 및 이소퀴놀리닐기로 이루어진 군에서 선택되며, 상기 R_8 의 페닐기, 나프탈레닐기, 피롤릴기, 퓨라닐기, 티오펜닐기, 퀴놀리닐기 및 이소퀴놀리닐기는 각각 독립적으로 할로젠, $C_1\sim C_6$ 의 알킬기 및 $C_1\sim C_6$ 의 알콕시기로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고, 복수 개의 치환기로 치환되는 경우 이들은 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

[0083] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 상기 화합물은 하기 화학식 4로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물일 수 있다:

[0084] [화학식 4]



[0085]

[0086] 상기 화학식 4에서,

[0087] v 및 R_8 각각은 상기 화학식 3에서 정의된 바와 같다.

[0088] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 상기 화학식 4에서 상기 v 는 0 내지 3의 정수이고, 보다 바람직하게는 1 또는 2의 정수일 수 있다.

[0089] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 상기 화학식 4에서 상기 R_8 은 $C_6\sim C_{10}$ 의 아릴기 또는 핵원자수 5 내지 10개의 헤테로아릴기이고,

[0090] 상기 R_8 의 아릴기 및 헤테로아릴기는 각각 독립적으로 할로젠, $C_1\sim C_6$ 의 알킬기 및 $C_1\sim C_6$ 의 알콕시기로 이루어진

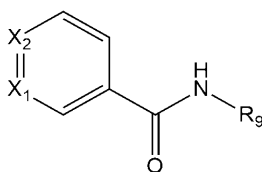
군에서 선택된 1종 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고, 복수 개의 치환기로 치환되는 경우 이들은 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

[0091] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 상기 화학식 4에서 상기 R_8 은 페닐기, 나프탈레닐기, 피롤릴기, 퓨라닐기, 티오펜닐기, 퀴놀리닐기 및 이소퀴놀리닐기로 이루어진 군에서 선택될 수 있고,

[0092] 상기 R_8 의 페닐기, 나프탈레닐기, 피롤릴기, 퓨라닐기, 티오펜닐기, 퀴놀리닐기 및 이소퀴놀리닐기는 각각 독립적으로 할로겐, $C_1\sim C_6$ 의 알킬기 및 $C_1\sim C_6$ 의 알콕시기로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고, 복수 개의 치환기로 치환되는 경우 이들은 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

[0094] 본 발명의 일 구현 예에 따르면, 상기 화합물은 하기 화학식 5로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물일 수 있다:

[0095] [화학식 5]



[0096]

상기 화학식 5에서,

[0098] R_9 는 $C_1\sim C_6$ 의 알킬기이고,

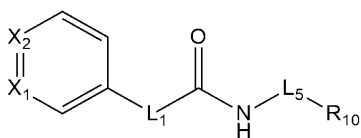
[0099] X_1 및 X_2 각각은 상기 화학식 1에서 정의된 바와 같다.

[0100] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 상기 화학식 5에서, X_1 및 X_2 중 어느 하나는 N이고, 나머지 하나는 $C(R_3)$ 일 수 있으며, 보다 바람직하게는 X_2 가 N이고, X_1 은 $C(R_3)$ 일 수 있다.

[0101] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 상기 화학식 5에서, X_1 및 X_2 는 모두 $C(R_3)$ 이고, 이때 상기 R_3 는 수소 또는 $C_1\sim C_6$ 의 알킬기일 수 있다.

[0103] 본 발명의 일 구현 예에 따르면, 상기 화합물은 하기 화학식 6으로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물일 수 있다:

[0104] [화학식 6]



[0105]

상기 화학식 6에서,

[0107] L_5 는 핵원자수 5 내지 14개의 헤테로아릴렌기이고;

[0108] R_{10} 은 $C_6\sim C_{14}$ 의 아릴기 또는 핵원자수 5 내지 14개의 헤테로아릴기이며;

[0109] 상기 R_{10} 의 아릴기 및 헤테로아릴기는 각각 독립적으로 $C_1\sim C_6$ 의 알킬기로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고, 복수 개의 치환기로 치환되는 경우 이들은 서로 동일하거나 상이하고;

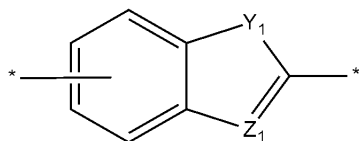
[0110] X_1 , X_2 및 L_1 각각은 상기 화학식 1에서 정의된 바와 같다.

[0111] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 상기 화학식 6에서 X_1 및 X_2 중 어느 하나는 N이고, 나머지 하나는 $C(R_3)$ 일 수 있으며, 보다 바람직하게는 X_1 이 N이고, X_2 는 $C(R_3)$ 일 수 있다.

[0112] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 상기 화학식 6에서 상기 L_1 은 직접결합일 수 있다.

[0113] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 상기 화학식 6에서 상기 L₅는 하기 화학식 7로 표시되는 링커일 수 있다.

[0114] [화학식 7]



[0115]

[0116] 상기 화학식 7에서,

[0117] *은 결합이 이루어지는 부분을 의미하고;

[0118] Y₁은 O 또는 S이며;

[0119] Z₁은 N 또는 C(R₁₁)이고;

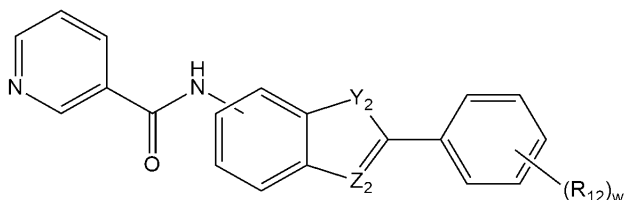
[0120] R₁₁은 수소 또는 C₁~C₆의 알킬기이다.

[0121] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 상기 화학식 6에서 상기 R₁₀은 페닐기, 피리디닐기, 피리미디닐기, 트리아지닐기, 나프탈레닐기, 퀴놀리닐기, 이소퀴놀리닐기, 시놀리닐기, 퀴나졸리닐기 및 프탈라지닐기로 이루어진 군에서 선택될 수 있고,

[0122] 상기 R₁₀의 페닐기, 피리디닐기, 피리미디닐기, 트리아지닐기, 나프탈레닐기, 퀴놀리닐기, 이소퀴놀리닐기, 시놀리닐기, 퀴나졸리닐기 및 프탈라지닐기는 각각 독립적으로 C₁~C₆의 알킬기로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되고, 복수 개의 치환기로 치환되는 경우 이들은 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

[0123] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 상기 화합물은 하기 화학식 8로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물일 수 있다:

[0124] [화학식 8]



[0125]

[0126] 상기 화학식 8에서,

[0127] Y₂는 O 또는 S이며;

[0128] Z₂는 N 또는 C(R₁₃)이고;

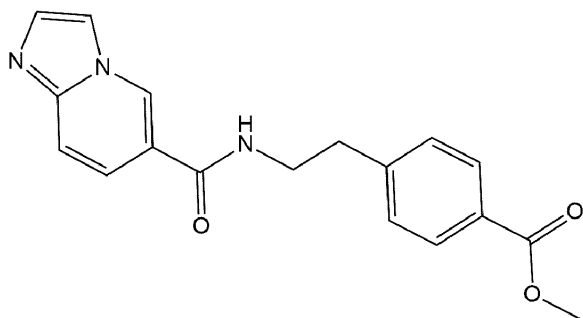
[0129] w는 0 내지 3의 정수이고;

[0130] R₁₂는 C₁~C₆의 알킬기이며, 상기 R₁₂가 복수 개인 경우 이들은 서로 동일하거나 상이하하며;

[0131] R₁₃은 수소 또는 C₁~C₆의 알킬기이다.

[0133] 본 발명의 일 구현 예에 따르면, 하기 화학식 9로 표시되는 메틸 4-(2-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복사미도)에틸)벤조에이트(methyl 4-(2-(imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamido)ethyl)benzoate)일 수 있다:

[0134] [화학식 9]



[0135]

[0137] 본 발명에 따른 상기 화합물의 바람직한 예는 다음과 같으나, 이에 한정되지 않는다:

[0138] 1) N-(2-(니코틴아미도)에틸)-3-(p-톨릴)-1,2,4-옥사디아졸-5-카복사마이드(N-(2-(nicotinamido)ethyl)-3-(p-tolyl)-1,2,4-oxadiazole-5-carboxamide);

[0139] 2) 3-(4-클로로페닐)-N-(2-(니코틴아미도)에틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-카복사마이드(3-(4-chlorophenyl)-N-(2-(nicotinamido)ethyl)-1,2,4-oxadiazole-5-carboxamide);

[0140] 3) N-(2-(니코틴아미도)에틸)-3-(티오펜-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-카복사마이드(N-(2-(nicotinamido)ethyl)-3-(thiophen-2-yl)-1,2,4-oxadiazole-5-carboxamide);

[0141] 4) 3-(4-메톡시페닐)-N-(2-(니코틴아미도)에틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-카복사마이드(3-(4-methoxyphenyl)-N-(2-(nicotinamido)ethyl)-1,2,4-oxadiazole-5-carboxamide);

[0142] 5) N-(2-(니코틴아미도)에틸)퀴놀린-7-카복사마이드(N-(2-(nicotinamido)ethyl)quinoline-7-carboxamide);

[0143] 6) N-(2-(니코틴아미도)에틸)이소퀴놀린-3-카복사마이드(N-(2-(nicotinamido)ethyl)isoquinoline-3-carboxamide);

[0144] 7) N-(2-(니코틴아미도)에틸)퀴놀린-3-카복사마이드(N-(2-(nicotinamido)ethyl)quinoline-3-carboxamide);

[0145] 8) N-(2-(니코틴아미도)에틸)퀴놀린-2-카복사마이드(N-(2-(nicotinamido)ethyl)quinoline-2-carboxamide);

[0146] 9) N-(2-(니코틴아미도)에틸)벤조[d]티아졸-2-카복사마이드(N-(2-(nicotinamido)ethyl)benzo[d]thiazole-2-carboxamide);

[0147] 10) N-메틸이소코틴아마이드 (N-methylisonicotinamide);

[0148] 11) N,4-디메틸벤즈아마이드(N,4-dimethylbenzamide);

[0149] 12) N-(2-(3,4-디메틸페닐)벤조[d]옥사졸-5-일)니코틴아미드(N-(2-(3,4-dimethylphenyl)benzo[d]oxazol-5-yl)nicotinamide); 및

[0150] 13) 메틸 4-(2-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복사미도)에틸)벤조에이트(methyl 4-(2-(imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamido)ethyl)benzoate).

[0152] 본 발명에서 상기 화학식 1 및 화학식 9로 표시되는 화합물은 하기 반응식 1에 의하여 제조될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다:

[0153] [반응식 1]



[0154]

[0155] 상기 반응식 1에서, X₁, X₂, L₁, R₁ 및 R₂ 각각은 상기 화학식 1에서 정의된 바와 같다.

[0156] 구체적인 일 예시로, 상기 화학식 10으로 표시되는 산과, 상기 화학식 11로 표시되는 아민 화합물을, EDC (1-

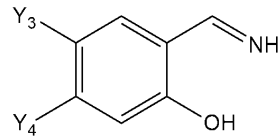
(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride), HOBt (1-Hydroxybenzotriazole monohydrate) 및 DIPEA (N,N-diisopropylethylamine)의 존재 하에서 DMF(dimethylformamide) 등과 같은 용매에 용해시킨 후 12 내지 36시간 동안 환류하여 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 합성할 수 있다.

- [0157] 본 발명에서 상기 화학식 1 또는 화학식 9로 표시되는 화합물은 니코틴아미드 포스포리보실트랜스퍼라제(NamPT)의 활성을 효과적으로 억제함으로써, 상기 NamPT 관련 질환을 예방, 개선 또는 치료할 수 있다.
- [0158] 본 발명에서 상기 NamPT 관련 질환은 암, 바이러스 감염, 인간 면역결핍 바이러스, 간염 바이러스, 헤르페스 바이러스, 단순 헤르페스, 염증성 장애, 과민성 장 증후군, 염증성 장 질환, 류마티스 관절염, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환, 골관절염, 골다공증, 피부염, 아토피성 피부염, 건선, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 이식편-대-숙주 질환, 알츠하이머병, 뇌혈관 사고, 아테롬성동맥경화증, 당뇨병, 사구체 신염 및 대사 증후군으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있고, 바람직하게는 암일 수 있다.
- [0159] 본 발명에서 상기 암으로는 간암, 담도암, 담낭암, 식도암, 위암, 난소암, 유방암, 자궁암, 결장암, 직장암, 자궁경부암, 전립선암, 피부암, 췌장암, 백혈병, 림프종, 호지킨병, 폐암, 기관지암, 다발성 골수종, 백혈병, 림프종, 편평세포암, 신장암, 요도암, 방광암, 두경부암, 뇌암 및 중추신경계 암으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있고, 바람직하게는 폐암 또는 위암일 수 있다.
- [0160] 본 발명은 또한 상기 화학식 1 또는 화학식 9로 표시되는 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다. 약학적으로 허용 가능한 염은 인체에 독성이 낮고 모화합물의 생물학적 활성과 물리화학적 성질에 악영향을 주지 않아야 한다. 약학적으로 허용 가능한 염은 약학적으로 허용 가능한 유리산과 화학식 1의 염기 화합물의 산부가 염 등이 가능하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0161] 본 발명에 따른 화합물의 바람직한 염의 형태로는 무기산 또는 유기산과의 염을 들 수 있다. 이때, 무기산은 염산, 황산, 질산, 인산, 과염소산, 브롬산 등이 사용될 수 있다. 또한, 유기산은 초산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 푸마린산, 말레산, 말론산, 프탈산, 숙신산, 젖산, 구연산, 시트르산, 글루콘산, 타타르산, 살리실산, 말산, 옥살산, 벤조산, 엠본산, 아스파르트산, 글루탐산 등이 사용될 수 있다. 유기염기 부가염 제조에 사용될 수 있는 유기염기는 트리스(하이드록시메틸)메틸아민, 디사이클로헥실아민 등이다. 아미노산 부가염 제조에 사용될 수 있는 아미노산은 알라닌, 글라이신 등의 천연아미노산이다. 상기 예시된 무기산, 유기산, 유기염기 및 아미노산 외에 다른 산 또는 염기가 사용될 수 있음은 당해 기술분야에서 통상의 기술을 가진 자에게 자명할 것이다.
- [0162] 상기 염은 통상적인 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어 상기한 화학식 1 또는 화학식 9의 화합물을 메탄올, 에탄올, 아세톤, 1,4-디옥산과 같은 물과 섞일 수 있는 용매에 녹인 다음에 유리산 또는 유리염기를 가한 후에 결정화시켜 제조할 수 있다.
- [0163] 한편, 본 발명에 따른 화합물들은 비대칭 탄소중심을 가질 수 있으므로 R 또는 S 이성질체 또는 라세믹 화합물로서 존재할 수 있으며 이들 모든 광학이성질체 및 혼합물은 본 발명의 범위에 포함될 수 있다.
- [0164] 그 외에도, 화학식 1 또는 화학식 9의 화합물의 수화물 또는 용매화물 형태도 본 발명의 범위에 포함될 수 있다.
- [0166] 본 발명은 상기 화학식 1 또는 화학식 9로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물을 유효 성분으로 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0167] 본 발명에서 상기 약학적 조성물은 화학식 1 또는 화학식 9로 표시되는 화합물은 니코틴아미드 포스포리보실트랜스퍼라제(NamPT)의 활성을 효과적으로 억제함으로써, 상기 NamPT 관련 질환을 예방, 개선 또는 치료할 수 있다.
- [0168] 본 발명에서 상기 NamPT 관련 질환은 암, 바이러스 감염, 인간 면역결핍 바이러스, 간염 바이러스, 헤르페스 바이러스, 단순 헤르페스, 염증성 장애, 과민성 장 증후군, 염증성 장 질환, 류마티스 관절염, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환, 골관절염, 골다공증, 피부염, 아토피성 피부염, 건선, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 이식편-대-숙주 질환, 알츠하이머병, 뇌혈관 사고, 아테롬성동맥경화증, 당뇨병, 사구체 신염 및 대사 증후군으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있고, 바람직하게는 암일 수 있다.
- [0169] 본 발명에서 상기 암으로는 간암, 담도암, 담낭암, 식도암, 위암, 난소암, 유방암, 자궁암, 결장암, 직장암, 자궁경부암, 전립선암, 피부암, 췌장암, 백혈병, 림프종, 호지킨병, 폐암, 기관지암, 다발성 골수종, 백혈병, 림프종, 편평세포암, 신장암, 요도암, 방광암, 두경부암, 뇌암 및 중추신경계 암으로 이루어진 군에서 선택된 1종

이상일 수 있고, 바람직하게는 폐암 또는 위암일 수 있다.

[0170] 본 발명의 약학적 조성물은 하기 화학식 12로 표시되는 화합물을 추가로 포함함으로써 NamPT 억제에 시너지 효과를 부여할 수 있다:

[0171] [화학식 12]



[0172] [0173] 상기 화학식 12에서,

[0174] Y₃은 수소 또는 할로젠이고;

[0175] Y₄는 수소 또는 수산화기(-OH)이다.

[0176] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 상기 화학식 12에서 상기 Y₃은 수소이고, Y₄는 수산화기일 수 있다.

[0177] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 상기 화학식 12에서 상기 Y₃은 할로젠이고, Y₄는 수소일 수 있다.

[0178] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 본 발명의 약학적 조성물은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 상기 화학식 12로 표시되는 화합물을 포함할 수 있다.

[0179] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 본 발명의 약학적 조성물은 상기 화학식 5로 표시되는 화합물 및 상기 화학식 12로 표시되는 화합물을 포함할 수 있다.

[0180] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 본 발명의 약학적 조성물은 상기 화학식 5로 표시되는 화합물을 포함하고, 추가로 상기 화학식 12로 표시되는 화합물을 포함하며, 상기 화학식 5에서 상기 X₂가 N이고, 상기 X₁은 C(H)이며, 상기 R₉는 C₁~C₃의 알킬기이고, 상기 화학식 12에서 상기 Y₃은 수소이고, 상기 Y₄는 수산화기일 수 있다.

[0181] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 본 발명의 약학적 조성물은 상기 화학식 5로 표시되는 화합물을 포함하고, 추가로 상기 화학식 12로 표시되는 화합물을 포함하며, 상기 화학식 5에서 상기 X₂가 N이고, 상기 X₁은 C(H)이며, 상기 R₉는 C₁~C₃의 알킬기이고, 상기 화학식 12에서 상기 Y₃은 할로젠이고, 상기 Y₄는 수소일 수 있다.

[0182] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 본 발명의 약학적 조성물은 상기 화학식 5로 표시되는 화합물을 포함하고, 추가로 상기 화학식 12로 표시되는 화합물을 포함하며, 상기 화학식 5에서 상기 X₂가 C(R₃)이고, 상기 X₁은 C(H)이며, 상기 R₃ 및 R₉는 각각 독립적으로 C₁~C₃의 알킬기이고, 상기 화학식 12에서 상기 Y₃은 수소이고, 상기 Y₄는 수산화기일 수 있다.

[0183] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 본 발명의 약학적 조성물은 N-메틸이소니코틴아마이드, N,4-디메틸벤즈아마이드, 4-클로로-2-(이미노에틸)페놀 및 4-(이미노에틸)벤젠-1,3-디올 중 1종 이상을 포함할 수 있다.

[0184] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 본 발명의 약학적 조성물은 상기 화학식 5로 표시되는 화합물을 포함하고, 추가로 4-클로로-2-(이미노에틸)페놀 및 4-(이미노에틸)벤젠-1,3-디올 중 1종 이상을 포함할 수 있다.

[0185] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 본 발명의 약학적 조성물은, N-메틸이소니코틴아마이드 및 N,4-디메틸벤즈아마이드 중 1종 이상을 포함하고, 추가로 4-클로로-2-(이미노에틸)페놀 및 4-(이미노에틸)벤젠-1,3-디올 중 1종 이상을 포함할 수 있다.

[0186] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 본 발명의 약학적 조성물은, N-메틸이소니코틴아마이드를 포함하고, 추가로 4-클로로-2-(이미노에틸)페놀 및 4-(이미노에틸)벤젠-1,3-디올 중 1종 이상을 포함할 수 있다.

[0187] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 본 발명의 약학적 조성물은 N,4-디메틸벤즈아마이드를 포함하고, 추가로 4-클로로-2-(이미노에틸)페놀 및 4-(이미노에틸)벤젠-1,3-디올 중 1종 이상을 포함할 수 있으며, 보다 바

람직하게는 4-(이미노에틸)벤젠-1,3-디올을 포함할 수 있다.

- [0188] 본 발명의 바람직한 한 구현 예에 따르면, 본 발명의 약학적 조성물은 상기 화학식 5로 표시되는 화합물과 상기 화학식 12로 표시되는 화합물을 1:100 내지 100:1의 중량비로 포함할 수 있고, 보다 바람직하게는 40:60 내지 60:40의 중량비로 포함할 수 있다. 본 발명에서, 상기 두 화합물이 상기 중량비를 벗어나는 함량 범위로 포함되는 경우 NamPT 억제 효과가 현저히 저하될 수 있다.
- [0189] 본 발명에서, "치료" 및 "개선"은 약학적 조성물을 이용하여 NamPT 관련 질환이 호전되거나 이롭게 되는 모든 행위라면 제한없이 포함할 수 있다.
- [0190] 본 발명에서, "예방"은 본 발명의 약학적 조성물을 이용하여 NamPT 관련 질환의 증상을 증상을 차단하거나, 그 증상의 억제 또는 지연시키는 모든 행위라면 제한없이 포함할 수 있다.
- [0191] 본 발명의 약학적 조성물은 다른 항암제와도 추가로 병용 투여할 수 있으며, 이를 통해서 암 줄기세포에 대한 방사선 치료 효과를 더욱 증강시킬 수 있다.
- [0192] 여기서 상기 항암제로는 나이트로젠 머스타드, 이마티닙, 옥살리플라틴, 리톡시맙, 엘로티닙, 네라티닙, 라파티닙, 제피티닙, 반데타닙, 니로티닙, 세마사닙, 보수티닙, 악시티닙, 세디라닙, 레스타우르티닙, 트라스투주맙, 게피티니브, 보르테조미, 수니티닙, 카보플라틴, 소라페닙, 베바시주맙, 시스플라틴, 세톡시맙, 비스큐알BUM, 아스파라기나제, 트레티노인, 하이드록시카바마이드, 다사티닙, 에스트라머스틴, 겐투주맙오조가마이신, 이브리투모맙티세탄, 헵타플라틴, 메칠아미노레볼린산, 암사크린, 알렘투주맙, 프로카르바진, 알프로스타딜, 질산훈몰키토산, 켄시타빈, 독시플루리딘, 페메트렉세드, 테가푸르, 카페시타빈, 기메라신, 오테라실, 아자시티딘, 메토틱렉세이트, 우라실, 시타라빈, 플루오로우라실, 플루다가빈, 에노시타빈, 플루타미드, 케페시타빈, 데시타빈, 머캅토프린, 티오구아닌, 클라드리빈, 카르모피, 칼티트렉세드, 도세탁셀, 파클리탁셀, 이리노테칸, 벨로테칸, 토포테칸, 비노렐빈, 에토포시드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 테니포시드, 독소루비신, 이다루비신, 에피루비신, 미톡산트론, 미토마이신, 블레오마이신, 다우노루비신, 닥티노마이신, 피라루비신, 아클라루비신, 페프로마이신, 템시롤리무스, 테모졸로마이드, 부설판, 이포스파미드, 사이클로포스파미드, 멜파란, 알트레트민, 다카바진, 치오테파, 니무스틴, 클로람부실, 미토라톨, 레우코보린, 트레토닌, 엑스메스탄, 아미노글루테시미드, 아나그렐리드, 올라파립, 나벨빈, 파드라졸, 타목시펜, 토레미펜, 테스토라톤, 아나스트로졸, 레트로졸, 보로졸, 비칼루타미드, 로무스틴, 보리노스텐, 엔티노스텐 및 카르무스틴으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 사용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0193] 본 발명에 있어서, 상기 약학적 조성물은 캡슐, 정제, 과립, 주사제, 연고제, 분말 또는 음료 형태임을 특징으로 할 수 있으며, 상기 약학적 조성물은 인간을 대상으로 하는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0194] 본 발명의 약학적 조성물은 이들로 한정되는 것은 아니지만, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 캡슐, 정제, 수성 현탁액 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 약제적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체는 경구 투여 시에는 결합제, 활택제, 봉해제, 부형제, 가용화제, 분산제, 안정화제, 현탁화제, 색소, 향료 등을 사용할 수 있으며, 주사제의 경우에는 완충제, 보존제, 무통화제, 가용화제, 등장제, 안정화제 등을 혼합하여 사용할 수 있으며, 국소투여용의 경우에는 기제, 부형제, 윤활제, 보존제 등을 사용할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물의 제형은 상술한 바와 같은 약제적으로 허용되는 담체와 혼합하여 다양하게 제조될 수 있다. 예를 들어, 경구 투여시에는 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭서(elixir), 서스펜션, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 제조할 수 있으며, 주사제의 경우에는 단위 투약 앰플 또는 다수회 투약 형태로 제조할 수 있다. 기타, 용액, 현탁액, 정제, 캡슐, 서방형 제제 등으로 제형할 수 있다.
- [0195] 한편, 제제화에 적합한 담체, 부형제 및 희석제의 예로는, 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말디톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 또는 광물유 등이 사용될 수 있다. 또한, 충전제, 향응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제, 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.
- [0196] 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여 경로는 이들로 한정되는 것은 아니지만 구강, 정맥 내, 근육 내, 동맥 내, 골수 내, 경막 내, 심장 내, 경피, 피하, 복강 내, 비강 내, 장관, 국소, 설하 또는 직장 포함된다. 경구 또는 비경구 투하가 바람직하다.
- [0197] 본 발명에서, "비경구"는 피하, 피내, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액낭내, 흉골내, 경막내, 병소내 및 두개골내

주사 또는 주입기술을 포함한다. 본 발명의 약학적 조성물은 또한 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수 있다.

- [0198] 본 발명의 약학적 조성물은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 정식, 투여시간, 투여경로, 배출율, 약물 배합 및 예방 또는 치료될 특정 질환의 중증도를 포함한 여러 요인에 따라 다양하게 변할 수 있고, 상기 약학적 조성물의 투여량은 환자의 상태, 체중, 질병의 정도, 약물 형태, 투여 경로 및 기간에 따라 다르지만 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있고, 1일 0.0001 내지 50mg/kg 또는 0.001 내지 50mg/kg으로 투여할 수 있다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다. 본 발명에 따른 의약 조성물은 환제, 당의정, 캡슐, 액제, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁제로 제형될 수 있다.
- [0199] 본 발명의 약학적 조성물은 단독으로, 또는 수술, 방사선 치료, 호르몬 치료, 화학 치료 및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.
- [0201] 본 발명은 상기 화학식 1 또는 화학식 9로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물을 유효 성분으로 포함하는 식품 조성물을 제공한다.
- [0202] 본 발명에서 상기 식품 조성물은 화학식 1 또는 화학식 9로 표시되는 화합물은 니코틴아미드 포스포리보실트랜스퍼라제(NamPT)의 활성을 효과적으로 억제함으로써, 상기 NamPT 관련 질환을 예방 또는 개선할 수 있다.
- [0203] 본 발명에서 상기 NamPT 관련 질환은 암, 바이러스 감염, 인간 면역결핍 바이러스, 간염 바이러스, 헤르페스 바이러스, 단순 헤르페스, 염증성 장애, 과민성 장 증후군, 염증성 장 질환, 류마티스 관절염, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환, 골관절염, 골다공증, 피부염, 아토피성 피부염, 건선, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 이식편-대-숙주 질환, 알츠하이머병, 뇌혈관 사고, 아테롬성동맥경화증, 당뇨병, 사구체 신염 및 대사 증후군으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있고, 바람직하게는 암일 수 있다.
- [0204] 본 발명에서 상기 암으로는 간암, 담도암, 담낭암, 식도암, 위암, 난소암, 유방암, 자궁암, 결장암, 직장암, 자궁경부암, 전립선암, 피부암, 췌장암, 백혈병, 림프종, 호지킨병, 폐암, 기관지암, 다발성 골수종, 백혈병, 림프종, 편평세포암, 신장암, 요도암, 방광암, 두경부암, 뇌암 및 중추신경계 암으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있고, 바람직하게는 폐암 또는 위암일 수 있다.
- [0205] 본 발명의 식품 조성물은 상기 화학식 12로 표시되는 화합물을 추가로 포함함으로써 NamPT 억제에 시너지 효과를 부여할 수 있다.
- [0206] 단, 화학식 12로 표시되는 화합물에 관하여는 상기 약학적 조성물에 기재된 바와 중복되어, 이하 그 자세한 기재를 생략한다.
- [0207] 본 발명의 식품 조성물은 각종 식품류, 예를 들어, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 분말, 과립, 정제, 캡슐, 파자, 떡, 빵 등의 형태로 제조될 수 있다. 본 발명의 식품 조성물은 독성 및 부작용이 거의 없는 식물추출물로 구성된 것이므로 예방 목적으로 장기간 복용 시에도 안심하고 사용할 수 있다.
- [0208] 본 발명의 화합물이 상기 식품 조성물에 포함될 때 그 양은 전체 중량의 0.1 내지 50%의 비율로 첨가할 수 있다.
- [0209] 여기서, 상기 식품 조성물이 음료 형태로 제조되는 경우 지시된 비율로 상기 식품 조성물을 함유하는 것 외에 특별한 제한점은 없으며 통상의 음료와 같이 여러가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 즉, 천연 탄수화물로서 포도당 등의 모노사카라이드, 과당 등의 디사카라이드, 슈크로스 등의 및 폴리사카라이드, 텍스트린, 시클로텍스트린 등과 같은 통상적인 당 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜 등을 포함할 수 있다. 상기 향미제로서는 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등) 등을 들 수 있다.
- [0210] 그 외 본 발명의 식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다.
- [0211] 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 그렇게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부 당 0.1 내지 약 50 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.
- [0213] 본 발명은 상기 화학식 1 또는 화학식 9로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학이성질체,

수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물을 유효 성분으로 포함하는 화장료 조성물을 제공한다.

- [0214] 본 발명에서 상기 화장료 조성물은 화학식 1 또는 화학식 9로 표시되는 화합물은 니코티아미드 포스포리보실트랜스퍼라제(NamPT)의 활성을 효과적으로 억제함으로써, 상기 NamPT 관련 질환을 예방 또는 개선할 수 있다.
- [0215] 본 발명에서 상기 NamPT 관련 질환은 피부염, 아토피성 피부염 또는 건선일 수 있다.
- [0216] 본 발명의 화장료 조성물은 상기 화학식 12로 표시되는 화합물을 추가로 포함함으로써 NamPT 억제에 시너지 효과를 부여할 수 있다.
- [0217] 단, 화학식 12로 표시되는 화합물에 관하여는 상기 약학적 조성물에 기재된 바와 중복되어, 이하 그 자세한 기재를 생략한다.
- [0218] 본 발명에서 화장료 조성물은 화장수, 영양로션, 영양에센스, 마사지 크림, 미용목욕물첨가제, 바디로션, 바디밀크, 베스오일, 베이비오일, 베이비파우더, 샤워겔, 샤워크림, 선스크린로션, 선스크린크림, 선텐크림, 스킨로션, 스킨크림, 자외선차단용 화장품, 크렌징밀크, 탈모제{화장용}, 페이스 및 바디로션, 페이스 및 바디크림, 피부미백크림, 핸드로션, 헤어로션, 화장용크림, 자스민오일, 목욕비누, 물비누, 미용비누, 샴푸, 손세정제(핸드클리너), 약용비누(비의료용), 크림비누, 페이스셜 워시, 진신 세정제, 두피 세정제, 헤어린스, 화장비누, 치아미백용 겔, 치약 등의 형태로 제조될 수 있다. 이를 위해 본 발명의 조성물은 화장료 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 용매나, 적절한 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함할 수 있다.
- [0219] 본 발명의 화장료 조성물 내에 더 추가될 수 있는 용매의 종류는 특별히 한정하지 않으나, 예를 들어, 물, 식염수, DMSO 또는 이들의 조합을 사용할 수 있고, 담체, 부형제 또는 희석제로는 정제수, 오일, 왁스, 지방산, 지방산 알콜, 지방산 에스테르, 계면활성제, 흡습제(humectant), 증점제, 향산화제, 점도 안정화제, 킬레이팅제, 완충제, 저급 알콜 등이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 필요에 따라 미백제, 보습제, 비타민, 자외선 차단제, 향수, 염료, 향생제, 항박테리아제, 항진균제를 포함할 수 있다.
- [0220] 상기 오일로서는 수소화 식물성유, 피마자유, 면실유, 올리브유, 야자인유, 호호바유, 아보카도유가 이용될 수 있으며, 왁스로는 밀랍, 경랍, 카르나우바, 칸텔릴라, 몬탄, 세레신, 액체 파라핀, 라놀린이 이용될 수 있다.
- [0221] 지방산으로는 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 올레산이 이용될 수 있고, 지방산 알콜로는 세틸 알콜, 옥틸 도데칸올, 올레일 알콜, 판텐올, 라놀린 알콜, 스테아릴 알콜, 헥사데칸올이 이용될 수 있으며 지방산 에스테르로는 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 부틸 스테아레이트가 이용될 수 있다. 계면 활성제로는 당업계에 알려진 양이온 계면활성제, 음이온 계면활성제 및 비이온성 계면활성제가 사용가능하며 가능한 한 천연물 유래의 계면활성제가 바람직하다.
- [0222] 그 외에도 화장품 분야에서 널리 알려진 흡습제, 증점제, 향산화제 등을 포함할 수 있으며, 이들의 종류와 양은 당업계에 공지된 바에 따른다.
- [0224] 본 발명은 투여가 필요한 대상체 (예를 들어, 인간)에게 본 발명의 상기 화학식 1 또는 화학식 9로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물을 약학적으로 유효한 양으로 투여하는 단계를 포함하는 NamPT 관련 질환의 예방 또는 치료 방법에 관한 것이다.
- [0225] 본 발명에서 상기 NamPT 관련 질환은 암, 바이러스 감염, 인간 면역결핍 바이러스, 간염 바이러스, 헤르페스 바이러스, 단순 헤르페스, 염증성 장애, 과민성 장 증후군, 염증성 장 질환, 류마티스 관절염, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환, 골관절염, 골다공증, 피부염, 아토피성 피부염, 건선, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 이식편-대-숙주 질환, 알츠하이머병, 뇌혈관 사고, 아테롬성동맥경화증, 당뇨병, 사구체 신염 및 대사 증후군으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있고, 바람직하게는 암일 수 있다.
- [0226] 본 발명에서 상기 암으로는 간암, 담도암, 담낭암, 식도암, 위암, 난소암, 유방암, 자궁암, 결장암, 직장암, 자궁경부암, 전립선암, 피부암, 췌장암, 백혈병, 림프종, 호지킨병, 폐암, 기관지암, 다발성 골수종, 백혈병, 림프종, 편평세포암, 신장암, 요도암, 방광암, 두경부암, 뇌암 및 중추신경계 암으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있고, 바람직하게는 폐암 또는 위암일 수 있다.
- [0227] 본 발명에서 상기 "투여"는 임의의 적절한 방법으로 대상체에 소정의 본 발명의 화합물을 제공하는 것을 의미한다.
- [0228] 본 발명에서 상기 투여가 필요한 "대상체"는 포유동물 및 비-포유동물을 모두 포함할 수 있다. 여기서, 상기 포유동물의 예로는 인간, 비-인간 영장류, 예컨대 침팬지, 및 다른 유인원 및 원숭이 종; 축산 동물, 예컨대 소,

말, 양, 염소, 돼지; 사육 동물, 예컨대 토끼, 개 및 고양이; 실험 동물, 예를 들어 설치류, 예컨대 래트, 마우스 및 기니아 피그 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 본 발명에서 상기 비-포유동물의 예로는 조류 및 어류 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0229] 본 발명에서 상기와 같이 투여되는 화합물의 제제는 특별히 제한하지 않으며, 고체 형태의 제제, 액체 형태의 제제 또는 흡인용 에어로졸 제제로 투여될 수 있으며, 사용하기 바로 전에 경구 또는 비경구 투여용 액체 형태 제제로 전환되도록 의도되는 고체 형태 제제로 투여될 수 있고, 예를 들면, 산제, 과립제, 캡슐, 정제, 수성 현탁액 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 투여될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0230] 또한, 본 발명에서 상기 투여 시 본 발명의 화합물과 함께 약학적으로 허용 가능한 담체를 추가로 투여할 수 있다. 여기서, 상기 약학적으로 허용되는 담체는 경구 투여 시에는 결합제, 활택제, 붕해제, 부형제, 가용화제, 분산제, 안정화제, 현탁화제, 색소, 향료 등을 사용할 수 있으며, 주사제의 경우에는 완충제, 보존제, 무통화제, 가용화제, 등장제, 안정화제 등을 혼합하여 사용할 수 있으며, 국소투여용의 경우에는 기제, 부형제, 윤활제, 보존제 등을 사용할 수 있다. 본 발명의 화합물의 제형은 상술한 바와 같은 약학적으로 허용되는 담체와 혼합하여 다양하게 제조될 수 있다. 예를 들어, 경구 투여시에는 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭서(elixir), 서스펜션, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 제조할 수 있으며, 주사제의 경우에는 단위 투약 앰플 또는 다수회 투약 형태로 제조할 수 있다. 기타, 용액, 현탁액, 정제, 캡슐, 서방형 제제 등으로 제형할 수 있다.

[0231] 한편, 제제화에 적합한 담체, 부형제 및 희석제의 예로는, 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말디톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 또는 광물유 등이 사용될 수 있다. 또한, 충전제, 향응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제, 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.

[0232] 본 발명에 따른 화합물의 투여 경로는 이들로 한정되는 것은 아니지만 구강, 정맥 내, 근육 내, 동맥 내, 골수 내, 경막 내, 심장 내, 경피, 피하, 복강 내, 비강 내, 장관, 국소, 설하 또는 직장 투여를 포함한다. 경구 또는 비경구 투여가 바람직하다.

[0233] 본 발명에서, "비경구"는 피하, 피내, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액낭내, 흉골내, 경막내, 병소내 및 두개골내 주사 또는 주입기술을 포함한다. 본 발명의 약학적 조성물은 또한 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수 있다.

[0234] 본 발명에서, "약학적으로 유효한 양"은 바람직한 생물학적 결과를 제공하기 위한 작용제의 충분한 양을 지칭한다. 상기 결과는 질환의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 완화, 또는 생물계의 임의의 다른 바람직한 변화일 수 있다. 예를 들어, 치료 용도를 위한 "유효량"은 질환에서 임상적으로 유의한 감소를 제공하는데 요구되는, 본 발명에 개시된 화합물의 양이다. 임의의 개별적인 경우에서 적절한 "효과적인" 양은 일상적인 실험을 사용하여 당업자에 의해 결정될 수 있다. 따라서, 표현 "유효량"은 일반적으로 활성 물질이 치료 효과를 갖는 양을 지칭한다. 본 발명의 경우에, 활성 물질은 니코틴아미드 포스포리보실트랜스퍼라제 (NAMPT)의 형성의 억제제이다.

[0235] 본 발명의 화합물은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 정식, 투여시간, 투여경로, 배출율, 약물 배합 및 예방 또는 치료될 특정 질환의 중증도를 포함한 여러 요인에 따라 다양하게 변할 수 있고, 상기 화합물의 투여량은 환자의 상태, 체중, 질병의 정도, 약물 형태, 투여 경로 및 기간에 따라 다르지만 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있고, 1일 0.0001 내지 50mg/kg 또는 0.001 내지 50mg/kg으로 투여할 수 있다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다. 본 발명에 따른 의약 조성물은 환제, 당의정, 캡슐, 액제, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁제로 제형될 수 있다.

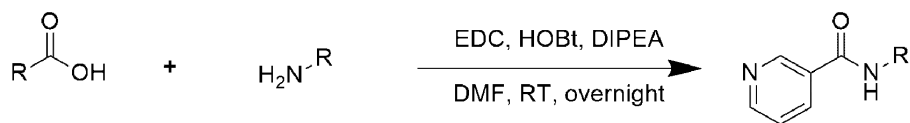
[0236] 본 발명의 화합물은 단독으로, 또는 수술, 방사선 치료, 호르몬 치료, 화학 치료 및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.

[0238] 이하, 본 발명을 하기 합성에 및 실시예에 의거하여 더욱 상세히 설명하지만, 이는 본 발명을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.

[0240] 실시예

[0242] [합성예 1 내지 8]

[0243] [반응식 2]



[0244] corresponding acid corresponding amine

nicotinic amide series

[0245] 상기 반응식 2에 따라 하기 표 1에 나타난 산 (2.44 mmol) 및 아민 (2.44 mmol)과, EDC (1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, 4.87 mmol), HOBT (1-Hydroxybenzotriazole monohydrate, 4.87 mmol) 및 DIPEA (N,N-diisopropylethylamine, 7.31 mmol)을 DMF(dimethylformamide, 10ml)에 녹인 다음 상온에서 하룻밤 동안 환류 하였다. 그 다음 상기 반응 혼합물을 separate funnel에 옮긴 다음 NH_4Cl 수용액을 첨가한 다음 EA (ethyl acetate)로 3번 추출하였다. 추출물은 Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압 농축하였다. 반응 잔여물은 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (5% methanol in dichloromethane)로 정제한 후, 진공펌프에서 건조시켜 하기 표 2에 함께 나타난 최종 화합물을 제조하였다.

표 1

[0247]

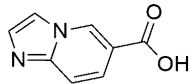
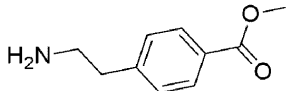
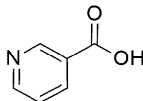
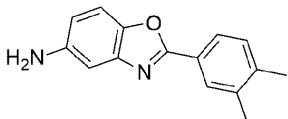
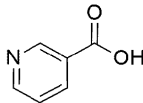
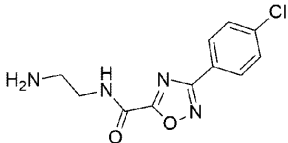
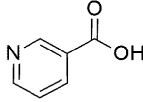
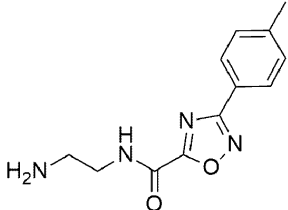
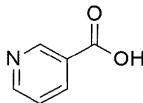
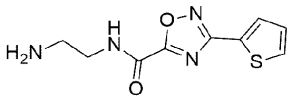
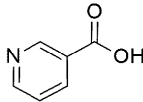
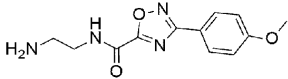
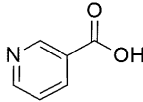
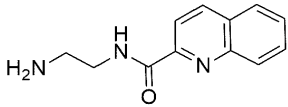
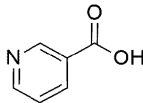
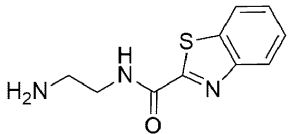
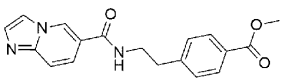
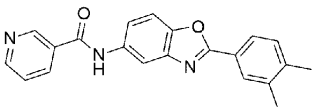
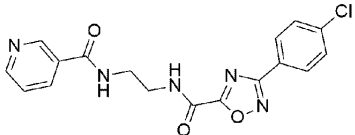
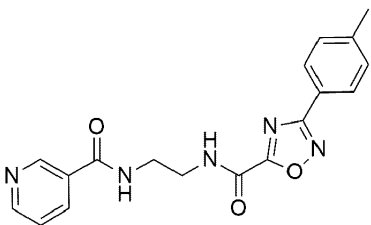
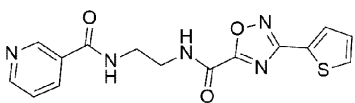
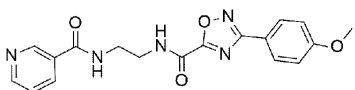
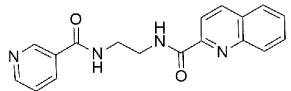
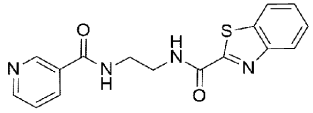
합성예	산	아민
합성예 1		
합성예 2		
합성예 3		
합성예 4		
합성예 5		
합성예 6		
합성예 7		
합성예 8		

표 2

[0249]

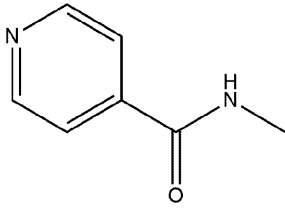
합성예	화합물 명칭	최종 화합물
합성예 1	B1531	 methyl 4-(2-(imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamido)ethyl)benzoate
합성예 2	B1716	 N-(2-(3,4-dimethylphenyl)benzo[d]oxazol-5-yl)nicotinamide
합성예 3	B1856	 3-(4-chlorophenyl)-N-(2-(nicotinamido)ethyl)-1,2,4-oxadiazole-5-carboxamide
합성예 4	B1857	 N-(2-(nicotinamido)ethyl)-3-(p-tolyl)-1,2,4-oxadiazole-5-carboxamide
합성예 5	B1863	 N-(2-(nicotinamido)ethyl)-3-(thiophen-2-yl)-1,2,4-oxadiazole-5-carboxamide
합성예 6	B1866	 3-(4-methoxyphenyl)-N-(2-(nicotinamido)ethyl)-1,2,4-oxadiazole-5-carboxamide
합성예 7	B1872	 N-(2-(nicotinamido)ethyl)quinoline-2-carboxamide
합성예 8	B1873	 N-(2-(nicotinamido)ethyl)benzo[d]thiazole-2-carboxamide

[0251]

[합성예 9] B1386의 제조

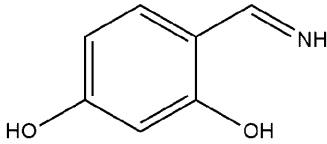
[0252]

하기 화학식으로 표시되는 N-메틸이소니코틴아마이드와 4-(이미노메틸)벤젠-1,3-디올의 화합물을 1:1의 중량비로 혼합하여 준비하였다.



N-methylisonicotinamide

[0253]



4-(iminomethyl)benzene-1,3-diol

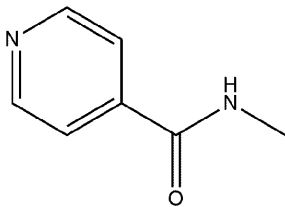
[0254]

[합성예 10] B1387의 제조

[0256]

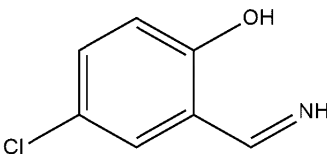
하기 화학식으로 표시되는 *N*-메틸이소니코틴아마이드와 4-클로로-2-(이미노메틸)페놀의 화합물을 1:1의 중량비로 혼합하여 준비하였다.

[0257]



N-methylisonicotinamide

[0258]



4-chloro-2-(iminomethyl)phenol

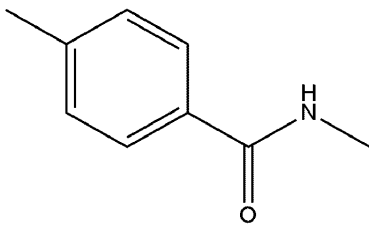
[0259]

[합성예 11] B1467의 제조

[0261]

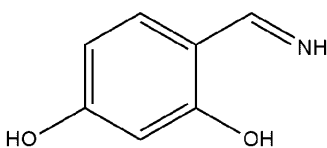
하기 화학식으로 표시되는 *N*,4-디메틸벤즈아마이드와 4-(이미노메틸)벤젠-1,3-디올의 화합물을 1:1의 중량비로 혼합하여 준비하였다.

[0262]



N,4-dimethylbenzamide

[0263]



4-(iminomethyl)benzene-1,3-diol

[0264]

[평가예] 암 세포주 치료 효과

[0267]

[0268] H322, H661, H1155, H1299, H1975, H2030, H2122 및 HBEC30 세포주에 대하여 상기 합성에 1 내지 11의 화합물을 다양한 농도로 처리한 뒤 IC₅₀을 측정하여 그 결과를 하기 표 3에 나타내었다.

표 3

[0269]

구분	IC ₅₀ (μ M)								
	H322	H661	H1115	H1299	H1975	H1993	H2030	H2122	HBEC30
NAPRT 발현	음성	음성	음성	양성	양성	양성	양성	양성	양성
B1386	1.56	7				>12.5		12.5	>12.5
B1387	6.25	7				>12.5		3.25	>12.5
B1467	3.125								
B1531	6.25								
B1716	12.5								
B1856	12.5								
B1857	10								
B1863	12.5								
B1866	10								
B1872	10								
B1873	5								

[0271] 상기 표 3에서 보는 바와 같이, 상기 합성에 1 내지 11의 화합물 모두 매우 낮은 농도의 IC₅₀ 값을 보이고, 이들 모두 암 세포주에 대하여 치료 효과가 뛰어나며, 특히 B1386, B1387, B1467 및 B1873의 치료 효과가 더욱 뛰어나고, 암 세포 중에서도 NAPRT 발현이 억제된(음성) 암 세포에 대해서는 그 치료 효과가 더욱 뛰어난 것을 볼 수 있었다.